

5/27/97  
BB

An das  
Deutsche Patentamt  
80297 München



DEUTSCHES PATENTAMT

①	Sendungen des Deutschen Patentamts sind zu richten an:		<b>Antrag auf Erteilung eines Patents</b>	
	Herrn Patentanwalt Dr. Hans D. Boeters Bereiteranger 16 81541 München		196 39 436.2	
②	Zeichen des Anmelders/Vertragers (max. 20 Stellen) 8299-GBF		Zeichen des Anmelders/Vertragers 089765 00 85	Datum 28. Sept. 1996
③	Der Empfänger in Feld ① ist der <input type="checkbox"/> Anmelder <input type="checkbox"/> Zustellungsbevollmächtigter		<input checked="" type="checkbox"/> Vertreter	
④	Anmelder Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF) Mascheroder Weg 1 38124 Braunschweig		Dr. Hans D. Boeters Dipl.-Ing. Robert Bauer Dr. Enno Meyer Bereiteranger 16 81541 München	
⑤	Anmeldercode-Nr.		Vertretercode-Nr.	Zustellcode-Bezeichnung
⑥	Bezeichnung der Erfindung (bei Überträge auf gesondertem Blatt - Nach) Epothilon-Derivate, Herstellung und Mittel			
⑦	Sonstige Anträge		Abkürzungen der Hauptansprüche (des Hauptpatents)	
⑧	<input type="checkbox"/> Die Anmeldung ist Zusatz zur Patentanmeldung (zum Patent) →			
	<input type="checkbox"/> Prüfungsantrag - Prüfung der Anmeldung (§ 44 Patentgesetz)			
	<input type="checkbox"/> Recherchenantrag - Ermittlung der öffentlichen Druckschriften ohne Prüfung (§ 43 Patentgesetz)			
	<input type="checkbox"/> Lieferung von Abdrucken der erteilten Druckschriften in <input type="checkbox"/> Prüfungsverfahren <input type="checkbox"/> Recherchungsverfahren			
⑨	Aussetzung des Erfindungsbeschlusses auf <input type="checkbox"/> Monate (§ 49 Abs. 2 Patentgesetz) (Max. 15 Mon. ab Anmelde- oder Prioritätsantrag)			
⑩	Erklärungen		Abkürzungen der Nebenansprüche	
⑪	<input type="checkbox"/> Teilung/Ausscheidung aus der Patentanmeldung →			
	<input type="checkbox"/> an Lizenzvergabe interessiert (unverbindlich)			
	<input type="checkbox"/> mit vorzeitiger Offenlegung und damitloser Akzeptanz einverstanden (§ 31 Abs. 2 Nr. 1 Patentgesetz)			
⑫	Inländische Priorität (Datum, Aktenzeichen der Voranmeldung)		bei Überträge auf gesondertem Blatt - Nach	
⑬	Ausländische Priorität (Datum, Land, Aktenzeichen der Voranmeldung)		1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20.	
⑭	Gebührenzahlung in Höhe von 100,00 OM		Abkürzung von Markenansprüchen (bei Markenansprüchen § 4 Abs. 2 Patentgesetz)	
⑮	<input checked="" type="checkbox"/> Selbst Isoliert		<input type="checkbox"/> Überweisung nach Blatt der Erfindungsbeschreibung	
⑯	<input type="checkbox"/> Gebührenschriften sind beigefügt (Bitte nicht auf d. Rückseite kleben sonst auf gesond. Blatt)		<input type="checkbox"/> Nr.:	
⑰	Anlagen		<input checked="" type="checkbox"/> Telex vorab am 25.09.96	
⑱	1. <input type="checkbox"/> Vertretermacht			
	2. <input type="checkbox"/> Erfindungsbezeichnung			
	3. <input type="checkbox"/> Zusammenfassung (ggf. mit Zeichnung)			
	4. <input type="checkbox"/> 20 Seiten(n) Beschreibung			
	5. <input type="checkbox"/> ggf. Bezugszeichenliste			
	6. <input type="checkbox"/> 6 Seiten(n) Patentansprüche			
	7. <input type="checkbox"/> 11 Blatt Zeichnungen			
	8. <input type="checkbox"/> Abschrift(en) d. Voranmeld.			
	9. <input type="checkbox"/>			

P 2097  
0.03

PAK 02

Bestell-Nr. 02410 Nachdruck verboten  
Carl Heymanns Verlag AG, Lüneburger Straße 4-6, 10090 Köln

02.91.96. d3S 52  
000000 00 000

BUEKES &

29659 68 64 12.91 96.52.435  
SEP. 25.96 16:21 49 89 653962



BOETERS & BAUER

PATENTANWÄLTE  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

BEREITERANGER 15  
D-81541 MÜNCHEN

PAO BOETERS & BAUER  
BEREITERANGER 15, D-81541 MÜNCHEN

DIPLO.-CHEM. DR. HANS O. BOETERS  
DIPLO.-ING. ROBERT BAUER  
PHYS. DR. ENNO MEYER

TELEFON: (089) 65 00 88

TELEFAX: (089) 65 39 82

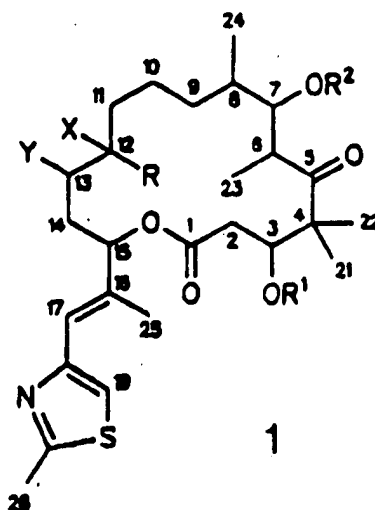
TELEGRAMME: PROVENTON, MÜNCHEN

25. September 1996/he

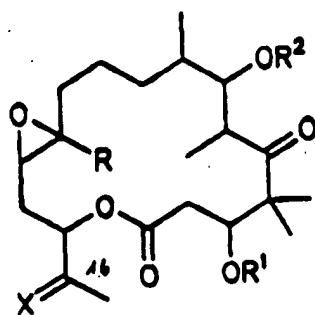
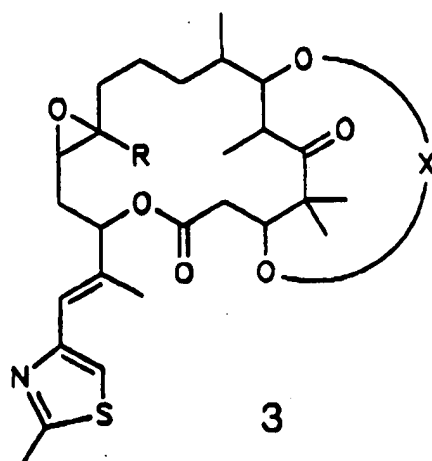
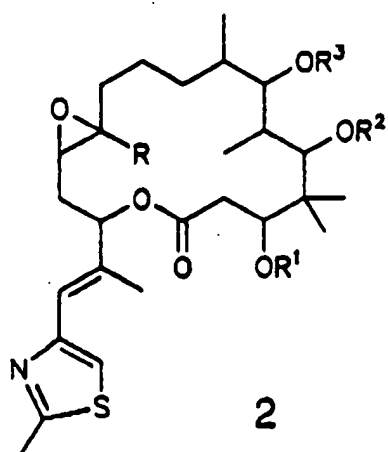
Unser Zeichen: 8299-GBF

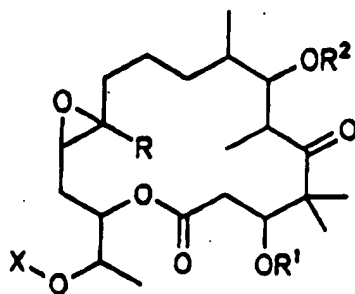
### Epothilonderivate, Herstellung und Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung der Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 1 bis 7 sowie deren Verwendung zur Herstellung von therapeutischen Mitteln und Mitteln für den Pflanzenschutz.

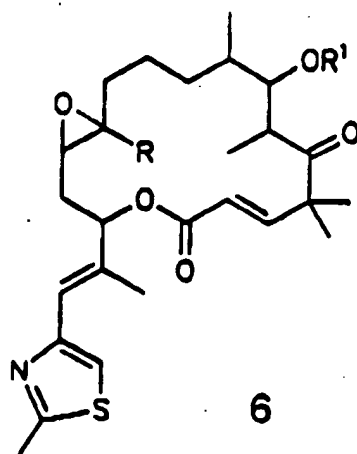




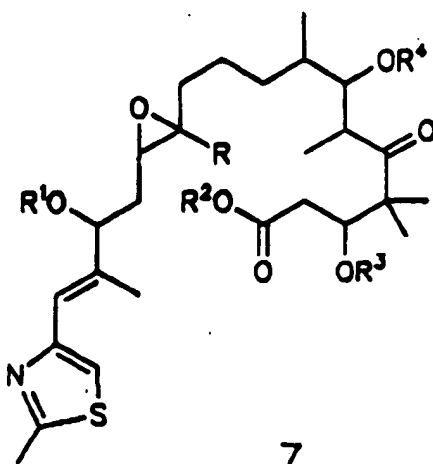




5



6



7

In den vorstehenden Formeln 1 bis Formel 7 bedeuten:

R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

C<sub>1-6</sub>-Acyl-Benzoyl,

C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl,

Benzyl,

Phenyl,

C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-,

C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und Halogen-  
substituiertes Benzyl bzw. Phenyl;

wobei auch zwei der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> zu der Gruppierung -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mit n = 1 bis 6 zusammentreten können und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

In der Formel 1 sind X und Y entweder gleich oder verschieden und stehen jeweils für Halogen, OH, O-(C<sub>1-6</sub>)-Acyl, O-(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, O-Benzoyl.

In der Formel 3 steht X allgemein für -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die Bedeutung haben wie oben angegeben, und -SiR<sub>2</sub>-, wobei R die Bedeutung hat wie oben angegeben.

In der Formel 4 bedeutet X Sauerstoff, NOR<sup>3</sup>, N-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, und N-NHCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, wobei die Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

In der Formel 5 bedeutet X Wasserstoff, C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl.

Für Epothilon A und B sei verwiesen auf DE-A-41 38 042.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 1 sind ausgehend von Epothilon A und B sowie von deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffnung des 12,13-Epoxids zugänglich. Werden dazu

Hydrogenwasserstoffsäuren in einem bevorzugt nicht wässrigen Lösungsmittel eingesetzt, wobei man die Halogenhydrine  $X = \text{Hal}$ ,  $Y = \text{OH}$  und  $Y = \text{OH}$ ,  $Y = \text{Hal}$  erhält. Protonensäuren wie z.B. Toluolsulfonsäure und Trifluoressigsäure führen in Gegenwart von Wasser zu 12,13-Diolen, die anschließend nach Standardverfahren acyliert (z.B. mit Carbonsäureanhydriden und Pyridin oder Triethylamin/DMAP) oder alkyliert (Alkylhalogenide und Silberoxid) werden. Die 3- und 7-Hydroxygruppen können dazu vorübergehend als Formiat (Abspaltung mit  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ) oder p-Methoxybenzylether (Abspaltung mit DDQ) geschützt werden.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 2 sind aus Epothilon A und B sowie deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Reduktion, z.B. mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol erhältlich. Sind dabei 3-OH und/oder 7-OH reversibel geschützt, so können nach Acylierung oder Alkylierung und Entfernen der Schutzgruppen 5-O-monosubstituierte, 3,5- oder 5,7-O-disubstituierte Derivate der allgemeinen Formel 2 erhalten werden.

Umsetzungen von Epothilon A und B mit bifunktionellen elektrophilen Reagenzien, wie (Thio)Phosgen, (Thio)Carbonyldimidazol, Thionylchlorid oder Dialkyleilyldichloriden bzw. -bistriflaten ergeben Verbindungen der allgemeinen Formel 3. Als Hilfsbasen dienen dabei Pyridin, Trialkylamine, ggf. zusammen mit DMAP bzw. 2,6-Lutidin in einem nichtprotischen Lösungsmittel. Die 3,7-Acetale der allgemeinen Formel 3 entstehen durch Umacetalisierung z.B. von Dimethylacetalen in Gegenwart eines sauren Katalysators.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 4 werden aus Epothilon A und B oder ihren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung, z.B. mit Dimethylsulfid, erhalten. Die C-16-Ketone können anschließend nach dem Fachmann geläufigen Standardverfahren in Oxime, Hydrazone oder Semicarbazone umgewandelt werden. Sie werden weiterhin durch Wittig-, Wittig-Hörner-, Julia- oder Petersen-Olefinierung in C-16/C-17-Olefine überführt.



Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, z.B. mit einem Aluminium- oder Borhydrid, sind die 16-Hydroxyderivate gemäß der allgemeinen Formel 5 erhältlich. Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sind, selektiv acyliert oder alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-Gruppen erfolgt z.B. bei O-Formyl durch  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , bei O-p-Methoxybenzyl durch DDQ.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 werden aus Derivaten von Epothilon A und B erhalten, bei denen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen geschützt ist, in dem die 3-OH-Gruppe z.B. formyliert, mesyliert oder tosyliert und anschließend durch Behandlung mit einer Base z.B. DBU eliminiert wird. Die 7-OH-Gruppe kann wie oben beschrieben freigesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 werden aus Epothilon A und B oder deren 3-OH- und 7-OH-geschützten Derivaten durch basische Hydrolyse erhalten, z.B. mit NaOH in MeOH oder MeOH/Wasser. Vorzugsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel 7 aus Epothilon A oder B oder deren 3-OH- oder 7-OH-geschützten Derivaten durch enzymatische Hydrolyse erhalten, insbesondere mit Esterasen oder Lipasen. Die Carboxylgruppe kann mit Diazoalkanen nach Schutz der 19-OH-Gruppe durch Alkylierung in Ester umgewandelt werden.

Ferner können Verbindungen der Formel 7 durch Lactonisierung nach den Methoden von Yamaguchi (Trichlorbenzoylchlorid/DMAP), Corey (Aldrithiol/Triphenylphosphin) oder Kellogg (omega-Bromsäure/Caesiumcarbonat) in Verbindung der Formel 2 umgewandelt werden. Einschlägige Arbeitsmethoden finden sich bei

Inanaga et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 52 (1979) 1989;  
Corey & Nicola u in J. Am. Chem. Soc., 96 (1974) 5614; und  
Kruizinga & Kellogg in J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 5183.

Die Erfindung betrifft ferner Mittel für den Pflanzenschutz in Landwirtschaft, Forstwirtschaft und/oder Gartenbau, bestehend aus einer oder mehreren der vorstehend aufgeführten Epothilonderivate bzw. bestehend aus einem oder mehreren der vorstehend aufgeführten Epothilonderivate neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

Schließlich betrifft die Erfindung therapeutische Mittel, bestehend aus einer oder mehreren der vorstehend aufgeführten Verbindungen oder einer oder mehreren der vorstehend aufgeführten Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n). Diese Mittel können insbesondere cytotoxische Aktivitäten entwickeln und/oder Immunsuppression bewirken, so daß sie besonders bevorzugt als Cytostatika verwendbar sind.

Die Erfindung wird im folgenden durch die Beschreibung von einigen ausgewählten Ausführungsbeispielen näher erläutert und beschrieben.

### Beispiele

#### Beispiel 1:

##### Verbindung 1a

20 mg (0.041 mmol) Epothilon A werden in 1 ml Aceton gelöst, mit 50 µl (0.649 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aced n, 85 : 15).

Ausbeute: 4 mg (19 %) Isomer I  
4 mg (19 %) Isomer II

Isomer I

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film):      ny = 3440 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1734  
(vs), 1686 (m), 1456 (m), 1375 (w), 1256  
(s, Sch), 1190 (w, b, Sch), 1071 (m, Sch),  
884 (w), 735 (w) cm<sup>-1</sup>.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (43 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 394 (47), 306 (32),  
206 (30), 181 (40), 166 (72), 139 (100),  
113 (19), 71 (19), 57 (24), 43 (24).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>NS      ber.: 493.2498 für [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>  
gef.: 493.2478

Isomer II

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.22

IR (Film):      ny = 3484 (s, b, Sch), 2942 (vs, Sch), 1727  
(vs), 1570 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1265  
(s), 1190 (w), 1069 (m), 975 (w), cm<sup>-1</sup>.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (21 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 394 (12), 306 (46),  
206 (37), 181 (63), 166 (99), 139 (100),  
113 (21), 71 (23), 57 (33), 43 (28).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>NS      ber.: 493.2498 für [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>  
gef.: 493.2475

**Beispiel 2:**

**Verbindung 1b**

55 mg (0.111 mmol) Epothilon A werden in 0.5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.5 ml 1 N Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 N Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 90 : 10). Ausbeute: 19 mg (32 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol, 90 : 10): 0.46

IR (Film):       $\nu$  - 3441 (s, br, Sch), 2948 (s, Sch), 1725 (vs, Sch), 1462 (m), 1381 (w), 1265 (m), 1154 (w), 972 (m, br, Sch) cm<sup>-1</sup>.

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg epsilon) = 210 (4.29), 248 (4.11) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 529 (13 [M<sup>+</sup>]), 494 (10), 342 (38), 306 (23), 194 (32), 164 (100), 140 (31), 113 (15), 57 (16).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>ClNS      ber.: 529.2265 für [M<sup>+</sup>],  
gef.: 529.2280

**Beispiel 3:**

**Verbindung 1c**

25 mg (0.047 mmol) 12-Chlor-13-hydroxy-epothilon A (1b) werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 29 mg (0.235 mmol) Dimethylaminopyridin, 151 µl (1.081 mmol) Triethylamin und 20 µl (0.517

mmol) 98 %-iger Ameisensäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis/Natriumchlorid abgekühlt. Nach Erreichen von  $-15^{\circ}\text{C}$  werden dem Reaktionsgemisch  $40\ \mu\text{l}$  ( $0.423\ \text{mmol}$ ) Essigsäureanhydrid zugegeben und 70 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nachdem ein Dünnschichtchromatogramm keinen vollständigen Umsatz anzeigt, werden dem Reaktionsgemisch weitere  $6\ \text{mg}$  ( $0.047\ \text{mmol}$ ) Dimethylaminopyridin,  $7\ \mu\text{l}$  ( $0.047\ \text{mmol}$ ) Triethylamin,  $2\ \mu\text{l}$  98 %-ige Ameisensäure ( $0.047\ \text{mmol}$ ) und  $4\ \mu\text{l}$  ( $0.047\ \text{mmol}$ ) Essigsäureanhydrid zugesetzt und 60 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, mit  $1\ \text{M}$  Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10). Ausbeute:  $5\ \text{mg}$  (18 %)

$R_f$  (Dichlormethan/Aceton. 90 : 10): 0.67

IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  = 3497 (w, b, Sch), 2940 (s, b, Sch), 1725 (vs), 1468 (m, b, Sch), 1379 (m), 1265 (s), 1253 (s), 1175 (vs), 972 (m, b, Sch), 737 (s)  $\text{cm}^{-1}$

MS (20/70 eV):  $m/e$  (%) = 613 (9 [ $M^+$ ]), 567 (43), 472 (63), 382 (23), 352 (21), 164 (100), 151 (33), 96 (31), 69 (17), 44 (26).

Hochauflösung:  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{NSCl}$  ber.: 613.2112 für [ $M^+$ ]  
gef.: 613.2131

**Beispiel 4:**

**Verbindung 1d**

10 mg (0.020 mmol) Epothilon B werden in 0.5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.5 ml 1 N Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).  
Ausbeute: 1 mg (9 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.38

MS (20/70 eV): m/e (%) = 543 (3 [M<sup>+</sup>]), 507 (14), 320 (19), 234 (9), 194 (17), 182 (23), 164 (100), 140 (22), 113 (14), 71 (13).

Hochauflösung: C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>NSCl ber.: 543.2421 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 543.2405

**Beispiel 5:**

**Verbindung 2a**

100 mg (0.203 mmol) Epothilon A werden in 4 ml Tetrahydrofuran/1 M Phosphatpuffer pH 7 (1 : 1) gelöst und solange mit Natriumborhydrid (150 mg = 3.965 mmol) versetzt bis das Edukt laut Dünnschichtchromatogramm vollständig abreagiert ist. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 verdünnt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Kieselchromatographie

(Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 95 : 5 - grad - nach Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).

Ausbeute: (20 t)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 75 : 25): 0.27

IR (Film): ny = 3413 (s, b, Sch), 2965 (vs, Sch), 1734 (vs), 1458 (m, b, Sch), 1383 (m, Sch), 1264 (s, b, Sch), 1184 (m, b, Sch), 1059 (s, Sch), 966 (s), 885 (w), 737 (m)  $\text{cm}^{-1}$

MS (20/70 eV): m/e (I) = 495 (6 [M<sup>+</sup>]), 477 (8), 452 (12), 394 (9), 364 (16), 306 (49), 194 (19), 178 (35), 164 (100), 140 (40), 83 (21), 55 (27).

Hochauflösung:  $C_{26}H_{41}O_6NS$  ber.: 495.2655 für  $(M^+)$   
gef.: 495.2623

### Beispiel 6:

**Verbindung 3a-d (a-d sind Stereoisomere)**

100 mg (0.203 mmol) Epothilon werden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 50  $\mu$ l (0.686 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes und Trennung der vier Stereoisomeren 1a-d erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Verbindung 3a

Ausbeute: 4 mg (12 %)

R<sub>f</sub> (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.50

IR (Film):      ny = 2961 (m, b, Sch), 1742 (vs), 1701 (vs),  
1465 (m, Sch), 1389 (m, Sch), 1238 (s,  
Sch), 1210 (vs, Sch), 1011 (s, Sch), 957  
(s, b, Sch), 808 (m, Sch), 768 (s, Sch)  
cm<sup>-1</sup>

UV (Methanol): lambda<sub>max</sub> (lg epsilon) = 210 (4.50), 248 (4.35) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (40 [M<sup>+</sup>]), 457 (22), 362 (16), 316  
(27), 222 (30), 178 (30), 164 (100), 151  
(43), 96 (38), 69 (29), 55 (28), 43 (20).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub>      ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]

Verbindung 3b

Ausbeute: 14 mg (13 %)

R<sub>f</sub> (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.44

IR (Film):      ny = 2963 (s, br, Sch), 1740 (vs), 1703 (s),  
1510 (w), 1464 (m, br, Sch), 1389 (m,  
Sch), 1240 (s, br, Sch), 1142 (m), 1076  
(w), 1037 (w), 1003 (m), 945 (s, br, Sch),  
806 (m, Sch), 775 (s), 737 (m) cm<sup>-1</sup>.

UV (Methanol): lambda<sub>max</sub> (lg epsilon) = 211 (4.16), 250 (4.08) nm.



MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (27 [M<sup>+</sup>]), 475 (17), 322 (41), 306 (67), 222 (16), 206 (17), 194 (19), 178 (32), 164 (100), 151 (33), 125 (18), 113 (15), 96 (39), 81 (23), 64 (58), 57 (42), 41 (19).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 539.1998

Verbindung 3c

Ausbeute: 4 mg (4 %)

R<sub>f</sub> (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.38

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (51 [M<sup>+</sup>]), 322 (22), 306 (53), 222 (36), 178 (31), 164 (100), 151 (41), 96 (25), 81 (20), 69 (26), 55 (25), 41 (25).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 539.2001

Verbindung 3d

Ausbeute: 1 mg (1 %)

R<sub>f</sub> (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.33

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (69 [M<sup>+</sup>]), 322 (35), 306 (51), 222 (41), 178 (31), 164 (100), 151 (46), 96 (31), 81 (26), 69 (34), 55 (33), 41 (35)

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 539.1997

**Beispiel 7:**

**Verbindung 4a**

10 mg (0.020 mmol) Epothilon A werden in 2 ml Dichlormethan gelöst, auf -70 °C abgekühlt und anschließend 5 Minuten mit Ozon bis zur schwachen Blaufärbung behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird anschließend mit 0.5 ml Dimethylsulfid versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und schließlich durch präparative Schichtchromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Aceton/Methanol, 85 : 10 : 5) gereinigt.

Ausbeute: 5 mg (64 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton/Methanol, 85 : 10 : 5): 0.61

IR (Film):     $\nu$     = 3468 (s, br, Sch), 2947 (s, br, Sch), 1734 (vs, Sch), 1458 (w), 1380 (w), 1267 (w), 1157 (w), 1080 (w), 982 (w) cm<sup>-1</sup>.

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg epsilon) = 202 (3.53) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 398 (2 [M<sup>+</sup>]), 380 (4), 267 (14), 249 (17), 211 (20), 193 (26), 171 (34), 139 (34), 111 (40), 96 (100), 71 (48), 43 (50).

Hochauflösung: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>    ber.:    398.2305 für [M<sup>+</sup>]  
   gef.:    398.2295

**Beispiel 8:**

**Verbindung 6a**

10 mg (0.018 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 27  $\mu$ l (0.180 mmol) 1,8-Diazabicycl [5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumdi-hydrogenphosphat-Puffer pH 4.5 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Beseitigung des Lösungsmittel wird das resultierende Rohprodukt in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH<sub>3</sub>/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4 mg (22 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film):    ny    = 3445 (w, br, Sch), 2950 (vs, br, Sch),  
1717 (vs, Sch), 1644 (w), 1466 (m, Sch),  
1370 (m, Sch), 1267 (s, br, Sch), 1179 (s,  
Sch), 984 (s, Sch), 860 (w), 733 (m) cm<sup>-1</sup>

UV (Methanol): lambda<sub>max</sub> (lg epsilon) = 210 (4.16) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 475 (28 [M<sup>+</sup>]), 380 (21), 322 (37), 318  
(40), 304 (66), 178 (31), 166 (100), 151  
(29), 140 (19), 96 (38), 81 (20), 57 (26).

Hochauflösung:    C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>NS    ber.:    475.2392 für [M<sup>+</sup>]  
gef.    475.2384

**Beispiel 9:**  
**Verbindung 6b**

50 mg (0.091 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A (werden in 1 ml Dichlorethan gelöst, mit 2 ml (0.013 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt und 12 Stunden bei 90 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumdihydrogenphosphat-Puffer pH 4.5 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des aus zwei Verbindungen bestehenden Rohproduktes erfolgt mittels präparativer Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10).

Ausbeute: 7 mg (15 %)

Substanzcode

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 90 : 10): 0.62

IR (Film):    ny    =    2951 (m, br, Sch), 1723 (vs), 1644 (w, br, Sch), 1468 (w), 1377 (w), 1271 (m, br, Sch), 1179 (s), 987 (m, br, Sch), 735 (w, br, Sch) cm<sup>-1</sup>.

UV (Methanol): lambda<sub>max</sub> (lg epsilon) = 210 (4.44) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 503 (68 [M<sup>+</sup>]), 408 (58), 390 (32), 334 (25), 316 (34), 220 (21), 206 (27), 194 (20), 181 (33), 164 (100), 151 (34), 139 (28), 113 (20), 96 (82), 81 (33), 67 (24), 55 (26), 43 (22).

Hochauflösung: C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub>NS ber.: 503.2342 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 503.2303

**Beispiel 10:**

**Verbindung 6c**

5 mg (0.009 mmol) 3,7-Di-O-acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 150 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH<sub>3</sub>/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Ausbeute: 3 mg (67 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 90 : 10): 0.55

IR (Film):  $\nu$  = 2934 (s, b, Sch), 1719 (vs, b, Sch), 1641 (m), 1460 (m, Sch), 1372 (s, Sch), 1237 (vs, b, Sch), 1179 (s, Sch), 1020 (s), 963 (s, Sch), 737 (vs) cm<sup>-1</sup>.

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 210 (4.33) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 517 (57 [M<sup>+</sup>]), 422 (58), 318 (31), 194 (20), 181 (34), 166 (100), 151 (31), 96 (96), 81 (32), 69 (27), 55 (29), 43 (69).

Hochauflösung: C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>NS ber.: 517.2498 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 517 2492

**Beispiel 11:**

**Verbindung 7a**

20 mg (0.041 mmol) Epothilon werden in 0.5 ml Methanol gelöst, mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 85 : 15).

Ausbeute: 11 mg (52 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol, 85 : 15): 0.92

IR (Film):       $\nu$  = 3438 (s, br, Sch), 2971 (vs, br, Sch),  
1703 (vs), 1507 (m), 1460 (s, Sch), 1383  
(m, Sch), 1254 (w), 1190 (w, br, Sch),  
1011 (w, br, Sch), 866 (w, br), 729 (s)  
cm<sup>-1</sup>

MS (20/70 eV): m/e (%) = 423 (0.1 [M<sup>+</sup>]), 323 (4), 168 (89), 140  
(100), 85 (31), 57 (67).

Hochauflösung: C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>NS ber.: 423.2443 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 423.2410

**Beispiel 12:**

**Verbindung 7b**

5 mg (0.009 mmol) 7-O-Acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH<sub>3</sub>/ml Methanol) versetzt und zwei Tage bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Ausbeute: 3 mg (59 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol, 90 : 10): 0.63

IR (Film):  $\nu$  = 3441 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1732 (vs), 1600 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1246 (s, b, Sch), 1013 (m, b, Sch)  $\text{cm}^{-1}$

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 211 (3.75), 247 (3.59) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 567 (1 [ $\text{M}^+$ ]), 465 (4), 422 (7), 388 (5), 194 (5), 182 (7), 168 (65), 164 (17), 140 (100), 97 (10), 71 (22), 43 (27).

Hochauflösung:  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{NS}$  ber.: 567.2866 für [ $\text{M}^+$ ]  
gef.: 567.2849

#### Beispiel 13:

50 mg Epothilon A werden in 20  $\mu\text{l}$  Dimethylsulfoxid angelöst und mit 30 ml Phosphatpuffer (pH 7,1, 30 mM) verdünnt. Nach Zugabe von 5 mg Schweineleberesterase (Fa. Boehringer Mannheim) wird 2 Tage bei 30 °C gerührt. Man säuert mit 2 N HCl auf pH 5 an und extrahiert die Epothilonsäure 7 mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute 48 mg (96 %).

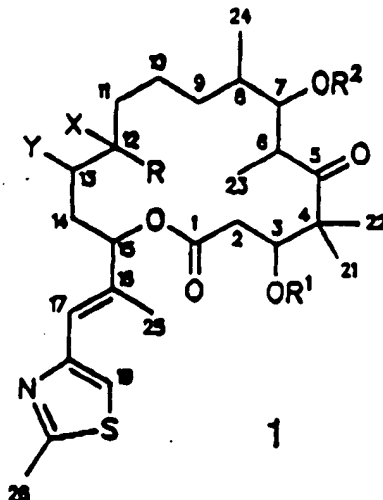
#### Beispiel 14:

48 mg Epothilonsäure 7 werden in 6 ml THF abs. gelöst und unter Rühren mit 40  $\mu\text{l}$  Triethylamin und 16  $\mu\text{l}$  2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 15 min wird vom Niederschlag abfiltriert und innerhalb von 15 min unter schnellem Rühren in eine siedende Lösung von 20 mg 4-Dimethylaminopyridin in 200 ml Toluol abs. getropft. Nach weiteren 10 min wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat/Citratpuffer (pH 4) verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase ergibt nach präparativer HPLC Trennung 15 mg Epothilon A.

25. September 1996/he

### Patentansprüche

#### 1. Epothilonderivat der Formel 1

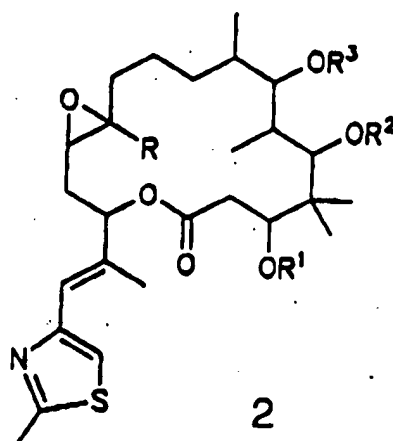


wobei R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylethyl, Benzyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X und Y entweder gleich oder verschieden sind und jeweils für Halogen, OH, O-(C<sub>1-6</sub>)-Acyl, O-(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, O-Benzyl stehen.

0-1  
E4 - ER

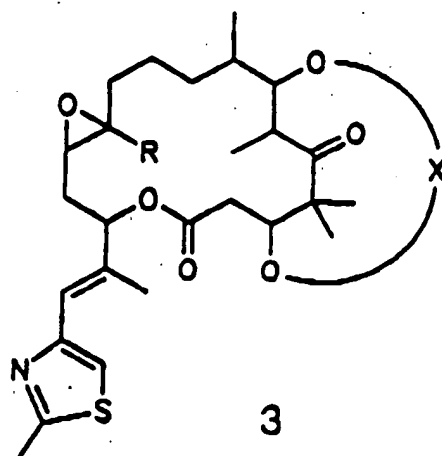


2. Epothilonderivat der Formel 2



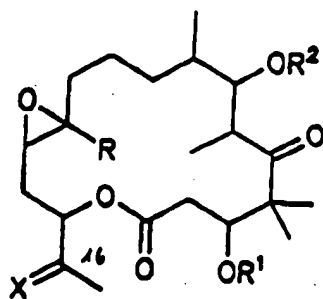
wobei R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

3. Epothilonderivat der Formel 3



wobei  $R = H, C_{1-4}\text{-Alkyl}$ ;  $R^1, R^2 = H, C_{1-6}\text{-Alkyl}, C_{1-6}\text{-Acyl},$   
Benzoyl,  $C_{1-4}\text{-Trialkylsilyl}$ , Benzyl, Phenyl,  $C_{1-6}\text{-Alkoxy-}$ ,  $C_6\text{-Alkyl-}$ , Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl;  
und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acyl-  
gruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X all-  
gemein für  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-CR^1R^2-$  und  $-SiR_2-$  steht, wo-  
bei  $R, R^1$  und  $R^2$  die Bedeutung haben wie oben angegeben und  $R^1$   
und  $R^2$  auch zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoff-  
atomen bilden können.

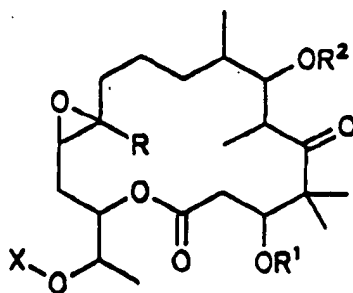
#### 4. Epothilonderivat der Formel 4



4

wobei  $R = H, C_{1-4}\text{-Alkyl}$ ;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, C_{1-6}\text{-Alkyl},$   
 $C_{1-6}\text{-Acyl}$ , Benzoyl,  $C_{1-4}\text{-Trialkylsilyl}$ , Benzyl, Phenyl,  $C_{1-6}\text{-Alkoxy-}$ ,  $C_6\text{-Alkyl-}$ , Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl  
bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen  
Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste  
handelt, X Sauerstoff,  $NOR^3$ ,  $N-NR^4R^5$ , und  $N-NHCONR^4R^5$  bedeutet,  
wobei die Reste  $R^3$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben  
und  $R^4$  und  $R^5$  auch zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 6  
Kohlenstoffatomen bilden können.

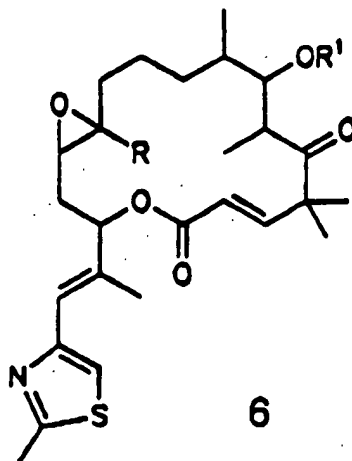
5. Epothilonderivat der Formel 5



5

wobei R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X Wasserstoff, C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl bedeutet.

6. Epothilonderivat der Formel 6

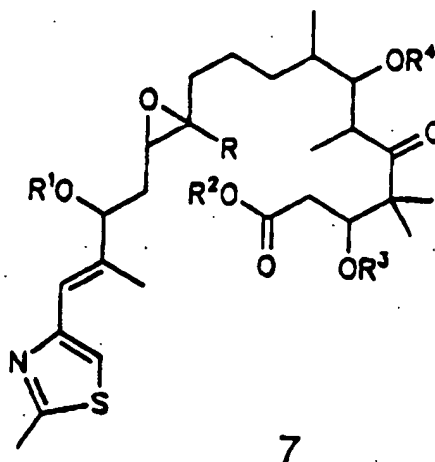


6

wobei R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und R<sup>1</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Acyl, Benzoyl, C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl

ist, und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

7. Epothilonderivat der Formel 7



wobei  $R = H$ ,  $C_{1-4}$ -Alkyl und  $R^1, R^2, R^3, R^4 = H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Acyl, Benzoyl,  $C_{1-4}$ -Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-,  $C_6$ -Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Epothilonderivats der Formel 7 gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Epothilon A, Epothilon B, ein 3-OH-geschütztes Derivat derselben oder ein 7-OH-geschütztes Derivat derselben

(a) enzymatisch hydrolysiert, insbesondere mit einer Esterase oder Lipase, oder

(b) in alkalischem Medium hydrolysiert, insbesondere mit Natriumhydroxid in einem Methanol/Wasser-Gemisch, und das Ep thilonderivat der Formel 7 gewinnt und isoliert.

9. Verfahren zur Herstellung eines Epothilonderivats der Formel 2 gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein

Epothilonderivat der Formel 7 gemäß Anspruch 7 oder als Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 8

- (a) nach der Yamaguchi-Methode oder
- (b) nach der Corey-Methode oder
- (c) nach der Kellogg-Methode

in das Epothilonderivat der Formel 2 umwandelt und dieses Umwandlungsprodukt isoliert.

10. Mittel für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, bestehend aus einem oder mehreren der Verbindungen gemäß einem der vorangehenden Ansprüche oder einer oder mehreren dieser Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

11. Therapeutisches Mittel, insbesondere zum Einsatz als Cytostatikum, bestehend aus einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

### **Zusammenfassung**

**Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate und deren Verwendung.**

BB

50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 14 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 1997:443365 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 127:81289  
 TITLE: Preparation of epothilone derivatives as agrochemicals and pharmaceuticals  
 INVENTOR(S): Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael  
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft Fur Biotechnologische Forschung MbH (Gbf), Germany; Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael  
 SOURCE: PCT Int. Appl., 38 pp.  
 CODEN: PIXXD2  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9719086	A1	19970529	WO 96-EP5080	19961118
W: JP, US				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
DE 19542986	A1	19970522	DE 95-19542986	19951117
DE 19639456	A1	19980326	DE 96-19639456	19960925
EP 873341	A1	19981028	EP 96-939097	19961118
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, FI				
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 95-19542986	19951117
			DE 96-19639456	19960925
			WO 96-EP5080	19961118

OTHER SOURCE(S): MARPAT 127:81289

AB The title compds., e.g., I [R = H, C1-4 alkyl; R1, R2 = H, C1-6 alkyl, C1-6 acyl, benzoyl, C1-4 trialkylsilyl, benzyl, Ph, C1-6 alkoxy, C6 alkyl-, hydroxy-, and halo-substituted benzyl or phenyl; X, Y = H, halo, pseudohalo, OH, acyloxy, alkoxy, benzoyloxy; or YZ = O, bond; however, I may not be epothilone A or B], useful as agrochems. and pharmaceuticals (no data), are prepd. Thus, epothilone A in acetone contg. trifluoroacetic acid was heated overnight at 50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 15 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 1994:52841 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 120:52841  
 TITLE: Epothilone derivatives  
 INVENTOR(S): Hoefle, Gerhard; Bedorf, Norbert; Gerth, Klaus; Reichenbach, Hans  
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung mbH (GBF), Germany  
 SOURCE: Ger. Offen., 10 pp.  
 CODEN: GWXXBX  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:





PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 4138042	A1	19930527	DE 91-4138042	19911119
DE 4138042	C2	19931014		
WO 9310121	A1	19930527	WO 92-EP2656	19921119
W: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, US				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE				
AU 9229437	A1	19930615	AU 92-29437	19921119
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 91-4138042	19911119
			WO 92-EP2656	19921119

OTHER SOURCE(S): MARPAT 120:52841

AB Fungicidal antibiotic epothilones I (R1 = H, alkyl, acyl, Li, etc.; R2 = H, Me) and a fermentative process for their prepn. are claimed. The process for their prepn. comprises the fermn. of *Sorangium cellulosum* in the presence of a resin. During the fermn. epothilone A (R1 = R2 = H) and epothilone B (R1 = H, R2 = Me) are bound to the resin. Agrochem. fungicides contg. epothilone A and epothilone B

